

PATENTE DE INVENCION

Case 500-5284/II

3700/RA/HP

Int. No. 007 D // A.61K

Memoria Descriptiva

sobre:

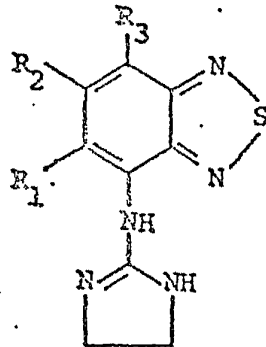
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS
DE 2,1,3-BENZOTIADIAZOL.

440599

Solicitante: WANDER, A.G., entidad suiza, residente en Berne,
Suiza.

La presente invención se re-
laciona con derivados de 2,1,3-benzotiadiazol.

La presente invención propor-
ciona compuestos de fórmula I,



I

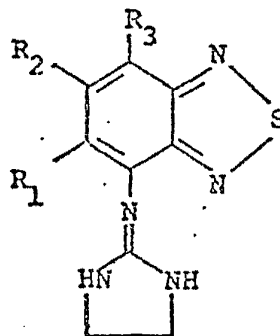
5

en donde cada una de R₁, R₂ y R₃, independientemente, es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, hidroxilo o alquiltio, cada uno de los grupos alquilo de los mismos conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono.

En la fórmula I, halógeno preferentemente significa bromo o cloro.

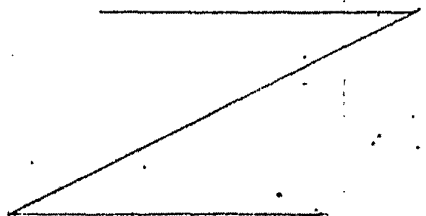
Los compuestos de fórmula I son capaces de tautomería.

10 Una forma tautomérica está representada por la fórmula Ia,



Ia

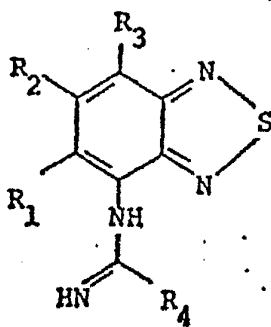
en donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados.



A fin de simplificar, se hace referencia de aquí en adelante a la fórmula I o al nombre químico correspondiente apropiado al referirse a un compuesto arriba mencionado, pero la invención no ha de quedar limitada al compuesto en la forma particular representada en la fórmula I o definida por un nombre químico correspondiente. Deberá apreciarse además que compuestos estructuralmente análogos a los compuestos de fórmula I también son capaces de tautomería y que son aplicables consideraciones similares a estos compuestos. Los compuestos de fórmula I, en donde por lo menos una de R_1 , R_2 y R_3 es hidroxilo, pueden presentar una tautomería ceto-enol.

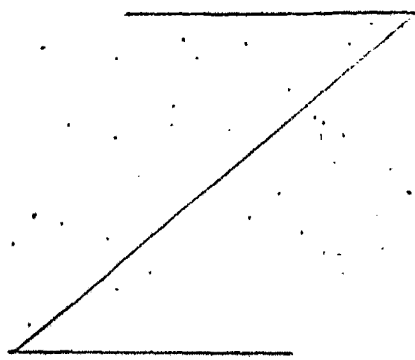
Además, de acuerdo con la invención, puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque

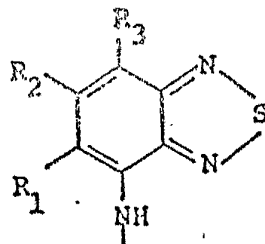
a) se reacciona un compuesto de fórmula II,



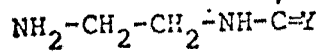
II

en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, y





V

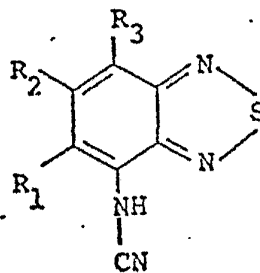


en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados
arriba indicados, e

I es oxígeno o azufre,

a un cierre de anillo, o

5 d) se reacciona un compuesto de fórmula VI,

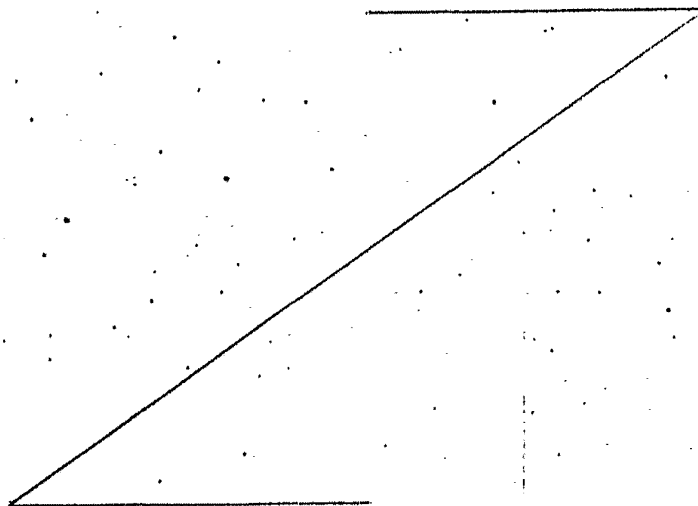


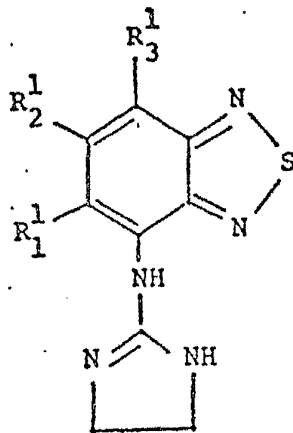
VI

en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados
arriba indicados,

con etilendiamina, o

e) se halogena un compuesto de fórmula Ib,



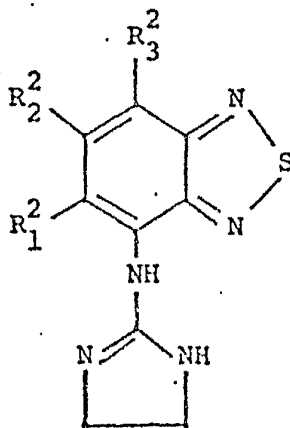


Ib

en donde R_1^1 , R_2^1 y R_3^1 tienen los significados arriba
indicados para R_1 , R_2 y R_3 ,
con la condición de que por lo menos una de
 R_1^1 , R_2^1 y R_3^1 sea hidrógeno,

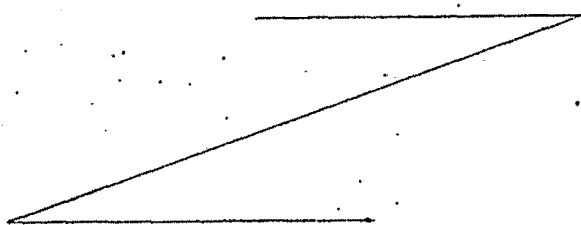
5

para producir un compuesto de fórmula Ic,

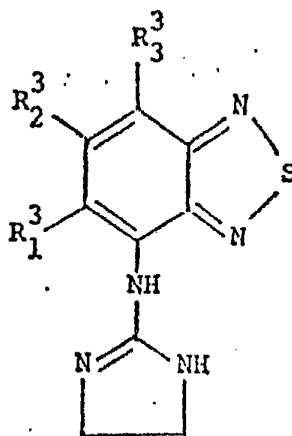


Ic

en donde R_1^2 , R_2^2 y R_3^2 tienen los significados arriba
indicados para R_1 , R_2 y R_3 ,
con la condición de que por lo menos una de
 R_1^2 , R_2^2 y R_3^2 sea halógeno, o



f) se hidroxila un compuesto de fórmula Ic, para producir un compuesto de fórmula Id,



Id

en donde R_1^3 , R_2^3 y R_3^3 tienen los significados arriba indicados para R_1 , R_2 y R_3 ,

5

con la condición de que por lo menos una de R_1^3 , R_2^3 y R_3^3 sea hidroxilo.

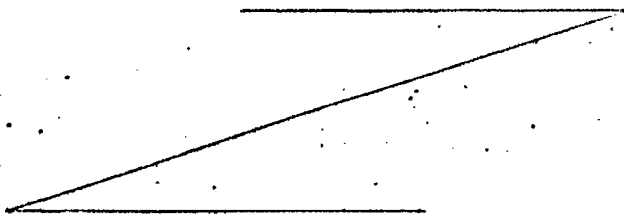
Las variantes a), c) y d) del procedimiento son los procedimientos preferidos..

La variante a) del procedimiento puede efectuarse como sigue:

10

En el compuesto de fórmula II, el grupo reactivo R_4 convenientemente es $-NH-NO_2$, o $-S-R_5$, $-O-R_5$ o especialmente $-NH-R_5$, en donde R_5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura desde 50 hasta 200°C, preferentemente desde 110 hasta 170°C. La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente inerte tal como un alcohol de 1 a 8 átomos de carbono, p.ej. metanol, etanol o alcohol amílico, convenientemente en presencia de agua, o una

15



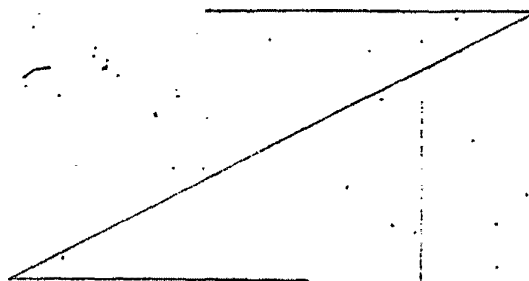
mezcla de dos o más de los alcoholes antes citados, p.ej. una mezcla de metanol y etanol, o dioxano, nitrometano o nitrobenceno. Alternativamente, la reacción se efectúa convenientemente en un exceso de etilendiamina. La etilendiamina puede usarse en forma de base libre o en forma de sal de adición de monoácido. Es conveniente usar los compuestos de fórmula II en forma de base libre cuando la etilendiamina usada tiene forma de sal de adición de monoácido.

Las sales de adición de monoácido de etilendiamina preferentemente son los yodhidratos y tosilatos.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula II preferentemente son los yodhidratos, bromhidratos o clorhidratos.

La variante b) del procedimiento puede efectuarse como sigue:

En el compuesto de fórmula IV, los grupos reactivos X y Z pueden ser iguales o diferentes. Es conveniente que tanto X como Z signifique halógeno, preferentemente cloro. Significados convenientes alternativos para X y Z son $-NH-NO_2$, o $-S-R_5$, $-O-R_5$ o $-NH-R_5$, en donde R_5 tiene el significado arriba indicado. La reacción puede efectuarse convenientemente en presencia de un exceso de etilendiamina. Alternativamente puede usarse un disolvente inerte tal como un alcohol de 1 a 8 átomos de carbono, p.ej. metanol o etoxietanol, dioxano, acetona, nitrobenceno o xileno. La temperatura de la reacción



convenientemente es desde 0°C hasta la temperatura a la que hierve al reflujo la mezcla de la reacción.

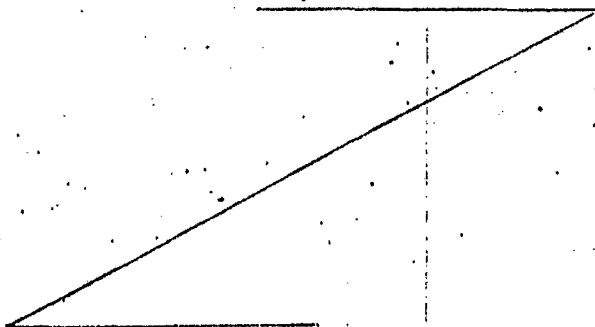
5 Cuando X o Z en el compuesto de fórmula IV es un átomo de halógeno, entonces la reacción con etilendiamina libera haluro de hidrógeno. En este caso es preferible que se halle presente una cantidad adicional equivalente correspondiente de etilendiamina o una cantidad equivalente correspondiente de un aceptor de ácidos tal como un carbonato de álcali, un álcali o una amina terciaria.

10 La variante c) del procedimiento puede efectuarse como sigue:

El cierre de anillo de un compuesto de fórmula V se efectúa convenientemente en un disolvente inerte, preferentemente un alcohol de 1 a 5 átomos de carbono tal como metanol o etanol, 15 agua o dimetilformamida. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura desde 20 hasta 150°C, preferentemente desde 60 hasta 110°C. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de una base, p.ej. un hidróxido de metal alcalino-térreo, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de 20 potasio o de sodio, o un compuesto de metal pesado tal como óxido de mercurio o acetato de plomo.

La variante d) del procedimiento puede efectuarse como sigue:

25 La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte, p.ej. un alcohol de 3 a 8 átomos de carbono,



tal como n-pentanol, o puede usarse un exceso de etilenodiamina. La temperatura de la reacción convenientemente es desde 50 hasta 200°C, preferentemente desde 110 hasta 160°C.

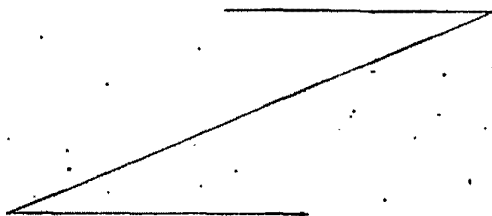
5 La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un exceso de una sal de adición de monoácido de etilenodiamina.

La variante e) del procedimiento puede efectuarse como sigue:

10 Agentes de halogenación adecuados para remplazar un átomo de hidrógeno en el compuesto de fórmula I_b por un átomo de halógeno incluyen el cloro, bromo, cloruro de sulfurilo o N-bromo-succinimida. La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente inerte, preferentemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o cloruro de etileno, ácido acético glacial, dioxano, acetonitrilo, 15 butilamina terc., etilenodiamina o agua. La temperatura de la reacción convenientemente es desde -20 hasta +120°C. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de una base, p.ej. un carbonato de álcali o una amina terciaria.

20 La variante f) del procedimiento puede efectuarse como sigue:

25 Los agentes de hidroxilación adecuados para remplazar un átomo de halógeno en el compuesto de fórmula I_c por un grupo hidroxilo incluyen las bases conteniendo grupos hidroxí, convenientemente un hidróxido de metal alcalino, especialmente hidróxido de potasio o de sodio. La reacción puede efectuarse

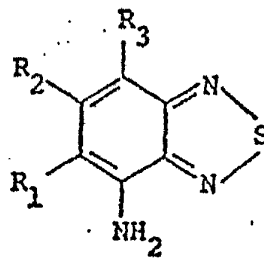


en una solución acuosa o acuosa-alcohólica, p.ej. acuosa-
metanólica. La reacción se efectúa convenientemente a la tempe-
ratura a la que hierve al reflujo la mezcla de la reacción.

5 Los compuestos resultantes de fórmulas I, Ic y Id pueden
aislarse de la mezcla de la reacción en forma conocida, p.ej.
mediante extracción, precipitación o formación de sales de
adición de ácido, y pueden purificarse en forma conocida, p.ej.
mediante recristalización.

10 Los compuestos de fórmula II, usados como materiales
iniciales en la variante a) del procedimiento, pueden
obtenerse como sigue:

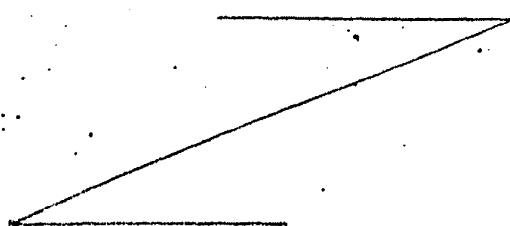
a') Un 4-amino-2,1,3-benzotiadiazol de fórmula III,

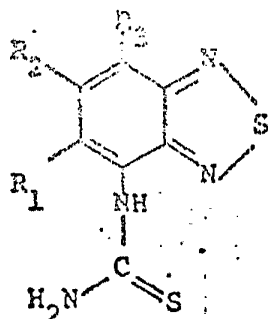


III

en donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados
arriba indicados,

15 puede reaccionarse con cloruro de benzoilo y tiocianato de
amonio, p.ej. en acetona a una temperatura desde -10 hasta
+60°C. La N-benzoil-N'-(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)tiourea
resultante puede saponificarse con una solución acuosa de
hidróxido de metal alcalino, convenientemente al punto de
20 ebullición, para producir una N-(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)-
tiourea de fórmula VII,



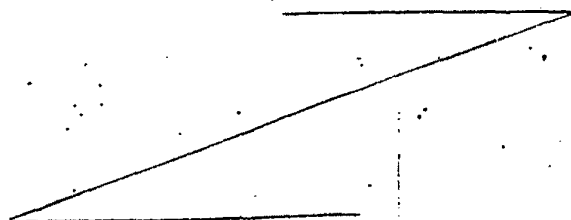


VII

en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados
arriba indicados,

la que es una forma tautomérica del compuesto de fórmula II
en donde R_4 es $-SH$.

- 5 b') El compuesto de fórmula VII puede alquilarse con un haluro
de alquilo, especialmente un yoduro de alquilo, convenientemente
en un alcohol tal como metanol, para producir un compuesto
de fórmula II en donde R_4 es $-S$ -alquilo, compuesto
que puede liberarse del producto de la reacción con una base
10 adecuada, p.ej. un hidróxido de metal alcalino, acuoso.
- c') Cuando se usa cianato de plata en lugar de tiocianato de
amonio en el procedimiento a') arriba indicado, y después de
alquilar el compuesto resultante en una solución alcalina,
se obtiene el compuesto correspondiente de fórmula II
15 en donde R_4 es $-O$ -alquilo.
- d') Un compuesto de fórmula III puede reaccionarse con
metilnitroso-guanidina en forma conocida para producir un
compuesto de fórmula II en donde R_4 es $-NH-NO_2$, y



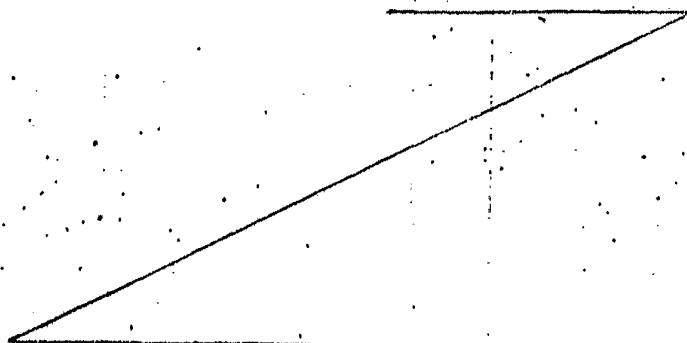
e') un compuesto de fórmula III puede reaccionarse con cianamida o una cianamida de alquilo, cuyo radical alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono, en presencia de un ácido, en forma conocida para producir un compuesto de fórmula II en donde R_4 es $-NH-R_5$.

Los compuestos de fórmula II, en donde el radical R_4 tenga un significado que no sea el arriba mencionado, pueden obtenerse en forma análoga o en forma conocida.

Los compuestos de fórmula III son conocidos o pueden producirse en forma conocida.

Los compuestos de fórmula IV, en donde X y Z son cloro, usados como materiales iniciales en la variante b) del procedimiento, pueden obtenerse, p.ej., reaccionando un 4-amino-2,1,3-benzotiadiazol de fórmula III con una mezcla de ácido fórmico anhidro y anhídrido de ácido acético a una temperatura desde 20 hasta 100°C, y reaccionando el 4-formamido-2,1,3-benzotiadiazol resultante convenientemente en cloruro de tionilo con cloruro de sulfurilo, preferentemente a una temperatura desde 10 hasta 80°C. Los demás compuestos de fórmula IV pueden obtenerse en forma conocida, p.ej. usando como material inicial un compuesto de fórmula IV en donde X y Z son cloro.

Los compuestos de fórmula V, usados como materiales iniciales en la variante c) del procedimiento, pueden producirse como sigue:



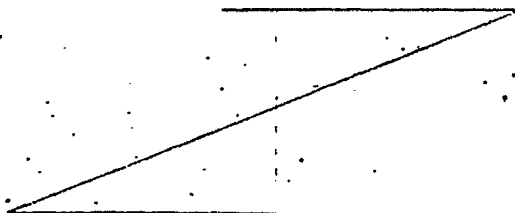
Un compuesto de fórmula III se reacciona con fosgeno o tiofosgeno, preferentemente en ácido clorhídrico 4 normal, convenientemente a temperatura ambiente, y el 4-isocianato- o 4-isotiocianato-tiadiazol resultante se reacciona, convenientemente a temperatura ambiente, con etilenodiamina en un disolvente inerte tal como cloroformo o éter dietílico.

Los compuestos de fórmula VI, usados como materiales iniciales en la variante d) del procedimiento, pueden producirse como sigue:

Un compuesto de fórmula VII se disuelve en un medio acuoso-alcalino, p.ej. en una solución de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio en agua, la solución se calienta hasta ebullición, y a la solución hirviente se le añade un agente de deshidrosulfurización, p.ej. una sal de metal pesado tal como acetato de plomo.

En cuanto no se describa particularmente la producción de los materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse y purificarse de acuerdo con procedimientos conocidos, o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

Las formas de base libre de los compuestos de fórmula I pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido en la forma convencional, y viceversa. Los ácidos inorgánicos adecuados para la formación de sales de adición de ácido incluyen los ácidos halohídricos, y los ácidos orgánicos adecuados incluyen



los ácidos acético y maleico.

Los compuestos de fórmula I son eficaces contra el temblor, lo que se demuestra, p.ej., por el ensayo siguiente con ratones:

5 La noche antes del día del ensayo los ratones usados para el experimento (50 % de machos y 50 % de hembras) se privan de alimentos. Se usan grupos de 10 animales cada uno para el ensayo, un grupo formando el grupo de control.

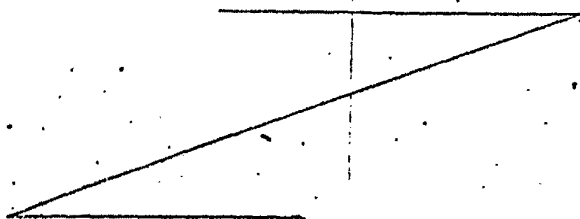
El compuesto que se va a ensayar se aplica a los animales en cada grupo, aumentando las dosis de grupo a grupo. A los animales del grupo de control se les aplica una solución de sal común fisiológica. 30 minutos después de la aplicación del compuesto que se va a ensayar, se aplican en forma p.o. a todos los animales 100 mg/kg de peso del cuerpo del animal del compuesto que produce el temblor (2,6-diclorofenil-acetimidóil-ureido).

5, 10, 15 y 20 minutos después de la aplicación del compuesto que produce el temblor, se juzgan los animales de acuerdo con la escala siguiente:

- 2 = temblor fuerte
- 20 1 = temblor débil
- 0 = sin temblor

Evaluación

Para las tres primeras mediciones (5, 10 y 15 minutos después de la aplicación), se determina el comportamiento de cada ratón, y se estiman los valores de promedio del grupo como sigue:



grupo con temblor fuerte = promedios 1,5-2,0

grupo con temblor débil = promedios 0,5-1,5

grupo sin temblor = promedios 0 -0,5

5 Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula I está indicado como agentes eficaces contra el temblor.

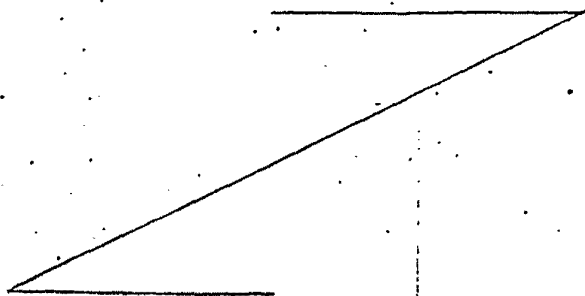
Los compuestos de fórmula I también son eficaces contra el rigor, lo que se demuestra, p.ej., por el ensayo siguiente con ratas:

10 A las ratas se les inyectan en forma i.p. 7,5 mg/kg de peso del cuerpo del animal de Thalamonal (marca registrada), después de lo cual se manifiesta en estos animales un rigor que puede medirse con un electromiógrafo. Se determina la dosis de compuesto activo que debe inyectarse i.v. con el fin de inhibir el rigor de las ratas.

15 Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula I está indicado además como agentes eficaces contra el rigor.

20 Para los usos arriba mencionados, es decir como agentes eficaces contra el rigor y contra el temblor, una dosificación diaria indicada es de aprox. 10 a aprox. 400 mg del compuesto de fórmula I, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de dosis única que contiene de 2,5 a 200 mg del compuesto, o en forma de preparación de acción prolongada.

25 Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido. Tales formas



de sal de adición de ácido poseen el mismo orden de actividad como las formas de base libre. Un ejemplo de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable es el clorhidrato.

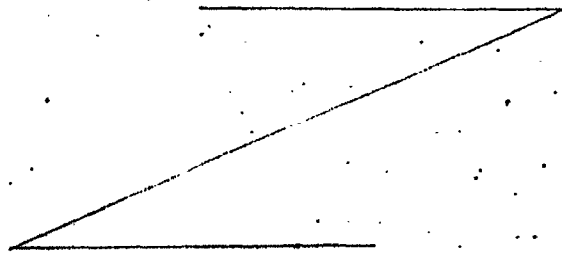
5 Una composición farmacéutica puede comprender un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o de sal de adición de ácido, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico.

Una dosis única, p.ej. una tableta adecuada para aplicación oral, puede contener convenientemente entre 10 y 60 mg del compuesto de fórmula I, junto con adyuvantes, farmacéuticamente 10 inertes, adecuados, tales como lactosa, almidón de maíz, talco y estearato de magnesio.

Un ejemplo de una composición para tabletas contiene 40 mg de 4-(2-imidazolin-2-il-amino)-5-metil-2,1,3-benzotiadiazol, 70 mg de lactosa, 5 mg de almidón de maíz, 5 mg de talco y 15 0,1 mg de estearato de magnesio.

En una clase preferida de los compuestos, cada una de R_1 , R_2 y R_3 , independientemente, es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano o alquiltio. En una clase más preferida de los compuestos, R_2 y R_3 son hidrógeno, siendo R_1 especialmente 20 hidrógeno, alcoxi, alquiltio, o más especialmente alquilo o halógeno. El 4-(2-imidazolin-2-il-amino)-5-cloro-2,1,3-benzotiadiazol posee propiedades especialmente interesantes.

En otra clase preferida de los compuestos, uno de los símbolos R_1 , R_2 y R_3 es hidrógeno, y los demás símbolos R_1 , R_2 y R_3 25 tienen el mismo significado, especialmente alquilo o halógeno.

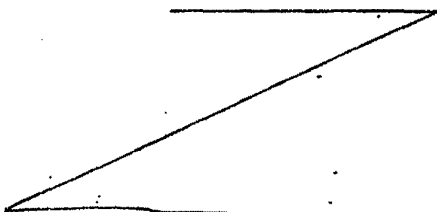


En otra clase preferida de los compuestos, R_1 y R_2 son hidrógeno, R_3 siendo especialmente hidroxilo, alquilo o alcoxi.

En otra clase preferida de los compuestos, R_1 y R_3 son hidrógeno, R_2 siendo especialmente halógeno o alquilo.

5

En los siguientes Ejemplos no limitativos, todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius, la temperatura ambiente siendo entre 20 y 30°C, a menos que se hagan otras indicaciones. Las soluciones de cloroformo se secan ya sea con sulfato de sodio (anhidro) o Sikkon (marca registrada).

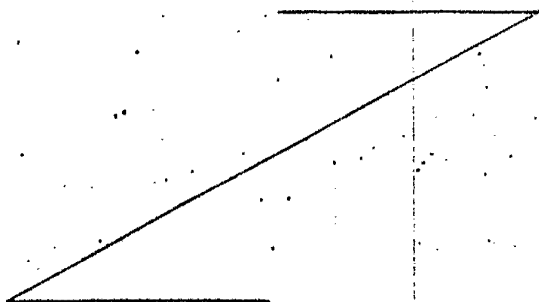


EJEMPLO 1: 4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazol
[variante a) del procedimiento]

13,4 g de yoduro de S-metil-N-(2,1,3-benzotiadiazol-
4-il)isotiuronio se suspenden en 30 cc de metanol, y a la
5 suspensión se le añaden 3 cc de etilenodiamina. La mezcla se
hierva al reflujo durante 1 hora. El disolvente se separa luego
mediante evaporación y el residuo se calienta hasta 140° durante
2 horas. El producto enfriado se divide entre 200 cc de cloroformo
y 50 cc de una solución 2 normal acuosa de hidróxido de sodio, la
10 fase orgánica se seca y se concentra mediante evaporación. Después
de recristalizar de acetato de etilo, el residuo proporciona
4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazol con un P.F. de
192-193°.

El material inicial usado en este Ejemplo se obtiene
15 como sigue:

19,7 cc de cloruro de benzoilo se añaden a una solución
de 15 g de tiocianato de amonio en 200 cc de acetona en un baño de
hielo y la mezcla se agita durante 10 minutos. La solución se
calienta hasta ebullición al reflujo durante 1 hora junto con
20 20 g de 7-amino-2,1,3-benzotiadiazol, se enfría y se diluye con
una cantidad 4 veces mayor de agua. El precipitado se separa
mediante filtración y se hace hervir rápidamente junto con
200 cc de una solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio.
Después de 5 minutos, la solución se enfría y se acidifica
25 débilmente con ácido acético glacial. El precipitado se lava

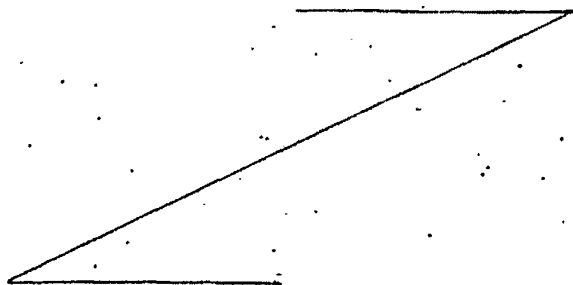


con agua, se separa por ebullición con una pequeña cantidad de metanol y se lava con éter. La N-(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)tiourea, obtenida de este modo, se hierve durante 1 hora junto con 15 g de yoduro de metilo en 80 cc de metanol, y la mezcla se evapora luego hasta sequedad. Se obtiene yoduro de S-metil-N-(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)isotiuronio, bruto, el que se usa para la reacción precedente sin mayor purificación.

EJEMPLO 2: 4-(2-imidazolin-2-il-amino)-5-metil-2,1,3-benzotiadiazol [variante a) del procedimiento]

10 13 g de yoduro de S-metil-N-(5-metil-2,1,3-benzotiadiazol-4-il)isotiuronio se disuelven en 100 cc de metanol, y a la solución se le añade, a temperatura ambiente, una solución de 2,7 cc de etilendiamina en 20 cc de alcohol n-amílico. La mezcla se hierve luego al reflujo durante 1 hora. El metanol se separa luego mediante destilación y el residuo se calienta hasta 135° durante 1 hora. El producto enfriado se divide luego entre 300 cc de cloroformo y 100 cc de una solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio, la fase orgánica se seca y se concentra mediante evaporación. El residuo se tritura con 200 cc de éter, se separa mediante filtración, se recristaliza de metanol con la adición de algo de carbón activo, con lo cual se obtiene 4-(2-imidazolin-2-il-amino)-5-metil-2,1,3-benzotiadiazol con un P.F. de 225-228°.

25 El material inicial usado en este Ejemplo se obtiene como sigue:

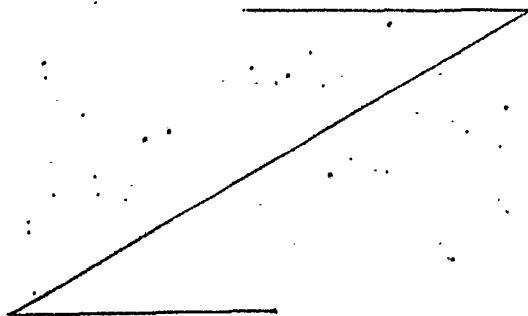


14 cc de cloruro de benzoilo se añaden a una solución de 11,5 g de tiocianato de amonio en 150 cc de acetona en un baño de hielo, y la mezcla se agita luego durante 10 minutos. Esta solución se calienta hasta ebullición al reflujo junto con 16 g de 4-amino-5-metil-2,1,3-benzotiadiazol. La solución se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con una cantidad 4 veces mayor de agua. El precipitado se separa mediante filtración y se hace hervir rápidamente junto con 150 cc de una solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio y se mantiene al punto de ebullición durante 5 minutos. La solución se enfría hasta temperatura ambiente, se acidifica débilmente con ácido acético glacial, el precipitado se separa mediante filtración, se lava con éter y se recristaliza de metanol.

La N-(5-metil-2,1,3-benzotiadiazol-4-il)tiourea, obtenida de este modo, se hierve durante 1 hora junto con 12 g de yoduro de metilo en 200 cc de metanol, y la mezcla se evapora luego hasta sequedad. Se obtiene yoduro de S-metil-N-(5-metil-2,1,3-benzotiadiazol-4-il)isotiuronio, bruto, el que se usa para la reacción precedente sin purificación.

EJEMPLO 3: 4-(2-imidazolin-2-il-amino)-5-cloro-2,1,3-benzotiadiazol [variante a) del procedimiento]

9,8 g de yoduro de S-metil-N-(5-cloro-2,1,3-benzotiadiazol-4-il)isotiuronio se calientan hasta ebullición al reflujo durante 1 hora junto con 50 cc de metanol y 1,8 cc de etilenodiamina. El disolvente se separa luego mediante

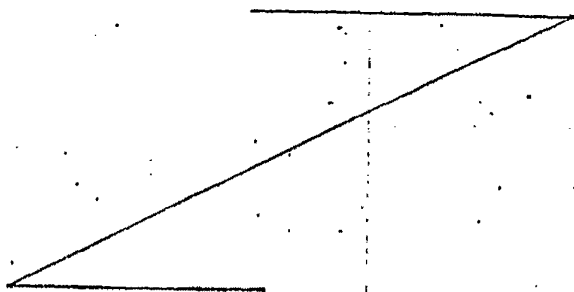


evaporación y el residuo húmedo se hierve al reflujo durante
1 hora junto con 20 cc de alcohol n-amílico. La mezcla se sacude
luego con 500 cc de cloroformo y 150 cc de agua hasta que todo
el material se haya disuelto. A la fase acuosa se le añaden 40 cc
5 de una solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio y se extrae
con 200 cc de cloroformo. La fase orgánica se seca y se concentra
mediante evaporación. Después de recrystalizar el residuo de
metanol con la adición de algo de carbón activo, se obtiene
4-(2-imidazolin-2-il-amino)-5-cloro-2,1,3-benzotiadiazol con
10 un P.F. de 221-223°.

El material inicial usado en este Ejemplo se obtiene
como sigue:

Procediendo en forma análoga a la descrita en el
Ejemplo 2, pero usando 19 g de 4-amino-5-cloro-2,1,3-
15 benzotiadiazol, se obtiene N-(5-cloro-2,1,3-benzotiadiazol-4-il)-
tiourea y ésta se hierve durante 1 hora con 9 g de yoduro de
metilo en 150 cc de metanol. Después de concentrar mediante
evaporación, se obtiene yoduro de S-metil-N-(5-cloro-2,1,3-
benzotiadiazol-4-il)isotiuronio, bruto, el que se usa para la
20 reacción precedente sin mayor purificación.

EJEMPLO 4: 4-(2-imidazolin-2-il-amino)-5-metoxi-2,1,3-
benzotiadiazol [variante a) del procedimiento]
13,4 g de yoduro de S-metil-N-(5-metoxi-2,1,3-
benzotiadiazol-4-il)isotiuronio se disuelven en 150 cc de
25 metanol, y a la solución se le añade una solución de 2,8 cc de

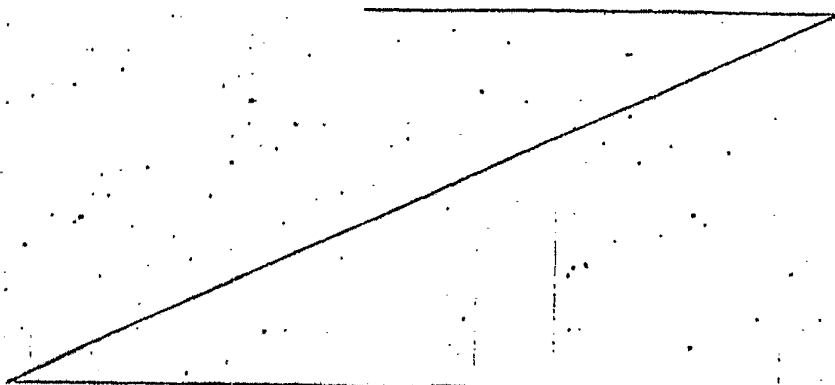


5 etilenodiamina en 50 cc de alcohol amílico. La mezcla resultante se hierve al reflujo durante 1 hora. El alcohol metílico se separa a continuación mediante evaporación y la solución se hierve a una temperatura del baño de 155° durante 1 hora. La solución se enfría luego hasta temperatura ambiente. La elaboración posterior se efectúa tratando esta solución con 120 cc de una solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio y extrayendo con 300 cc de cloroformo. El residuo no disuelto se separa mediante filtración y se disuelve en 1 litro de cloroformo mientras está caliente.

10 Las fases orgánicas se combinan, se secan y se filtran a través de carbón activo. La solución se concentra, con lo cual se obtiene 4-(2-imidazolin-2-il-amino)-5-metoxi-2,1,3-benzotiadiazol con un P.F. de 231-234°.

15 El material inicial usado en este Ejemplo se obtiene como sigue:

Procediendo en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2, pero usando 19 g de 4-amino-5-metoxi-2,1,3-benzotiadiazol, se obtiene N-(5-metoxi-2,1,3-benzotiadiazol-4-il)tiourea y ésta se hierve durante 1 hora junto con 14 g de yoduro de metilo en 300 cc de metanol. Después de concentrar mediante evaporación, se obtiene yoduro de S-metil-N-(5-metoxi-2,1,3-benzotiadiazol-4-il)isotiuronio, bruto, el que se usa para la reacción precedente sin mayor purificación.

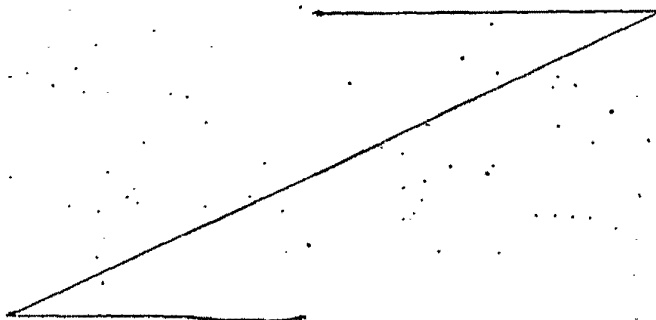


EJEMPLO 5: 7-cloro-4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazol [variante c) del procedimiento]

9 g de N-(β -aminoetil)-N'-(7-cloro-2,1,3-benzotiadiazol-4-il)tiourea se añaden a una solución de 1,8 g de hidróxido de potasio en 300 cc de metanol. 12 g de acetato de plomo se añaden a la mezcla, ésta se agita y se calienta hasta ebullición durante 1 hora. La solución se filtra luego con el fin de separar el precipitado de sulfuro de plomo y se concentra mediante evaporación. El residuo se recoge en 1 litro de ácido clorhídrico 1 normal mientras está caliente, la solución se filtra a través de una pequeña cantidad de carbón activo y se alcaliniza con una solución concentrada de sosa cáustica. El precipitado rojo, obtenido de este modo, se separa y se lava con agua. Después de recrystalizar de metanol, este precipitado proporciona 7-cloro-4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazol con un P.F. de 212-214°.

El material inicial usado en este Ejemplo se obtiene como sigue:

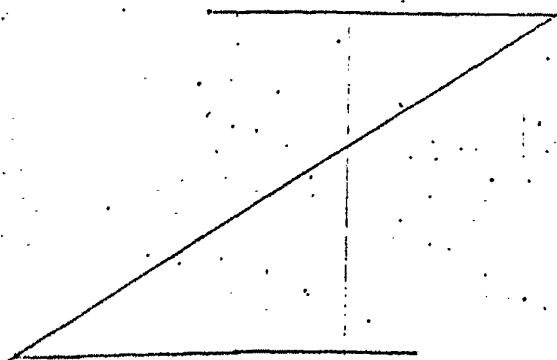
9 g de 4-amino-7-cloro-2,1,3-benzotiadiazol se suspenden en 450 cc de ácido clorhídrico 4 normal y se añaden 12 g de tiófosgeno. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se filtra. El residuo se lava con agua, se seca y se recoge en 1,5 litros de ciclohexano mientras está caliente. La solución se filtra a través de 5 g de carbón activo y se concentra mediante evaporación. El 7-cloro-4-



isotiociano-2,1,3-benzotiadiazol, obtenido de este modo, con un P.F. de 134-136°, se disuelve en 500 cc de éter, y se añade, por gotas, a temperatura ambiente, una solución de 7 cc de etilenodiamina en 300 cc de éter en el transcurso de 5 horas mientras se agita enérgicamente. El precipitado finamente cristalino se separa con succión y se lava con éter. Después de recrystalizar de acetato de etilo, este precipitado proporciona N-(β-aminoetil)-N'-(7-cloro-2,1,3-benzotiadiazol-4-il)tiourea con un P.F. de 148-151°.

10 EJEMPLO 6: 5-cloro-4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazol [variante d) del procedimiento]

12 g de 5-cloro-4-cianamino-2,1,3-benzotiadiazol se calientan hasta ebullición al reflujo durante 2 horas junto con 28 g de mono-p-toluenosulfonato de etilenodiamina en 300 cc de n-pentanol. El disolvente se separa luego mediante evaporación. El residuo se recoge en 300 cc de metanol mientras está caliente, la solución se alcaliniza con una solución 2 normal de sosa cáustica, se diluye con un volumen 2 veces mayor de agua y a continuación se concentra hasta la mitad de su volumen. El precipitado obtenido después de enfriar se separa, se lava con agua y se agita 2 veces con 300 cc de éter cada vez y se filtra. Después de recrystalizar de metanol, se obtiene 5-cloro-4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazol con un P.F. de 221-223°.



El material inicial usado en este Ejemplo se obtiene como sigue:

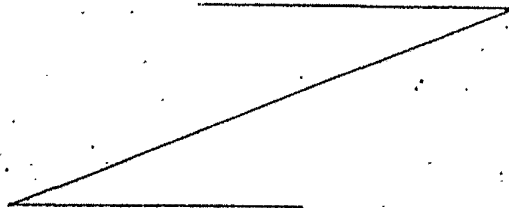
15 g de N-(5-cloro-2,1,3-benzotiadiazol-4-il)tiourea (P.F. 193-194°) se suspenden en 120 cc de agua y se calienta hasta ebullición. Las soluciones hirvientes de 35 g de hidróxido de potasio en 90 cc de agua y de 28 g de acetato de plomo en 65 cc de agua se añaden luego a la suspensión arriba obtenida. La mezcla se agita enérgicamente durante 5 minutos y se filtra rápidamente. El filtrado se enfría y se acidifica débilmente con ácido acético glacial. El precipitado es 5-cloro-4-cianamino-2,1,3-benzotiadiazol (P.F. 215-220°), el que se usa para la reacción precedente sin mayor purificación.

Mediante el uso de los procedimientos descritos en los Ejemplos precedentes y los materiales iniciales correspondientes, se obtienen los compuestos siguientes de fórmula I:

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	P.F.
7	H	H	CH ₃	214-217°
8	C ₂ H ₅	H	H	175-179°
9	CH ₃	H	Cl	275-278°
10	CH ₃	H	CH ₃	270-273°
11	Cl	H	CH ₃	248-268° (hidrato del clorhidrato)
12	Cl	H	Cl	285-290°
13	CH ₃	CH ₃	H	210-215°
14	H	H	OH	

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	P.F.
15	Cl	Cl	H	230-233°
16	H	Cl	Cl	232-235°
17	H	H	OCH ₃	229-233°
18	Br	H	H	246-248°
19	Br	H	Cl	266-269°
20	NO ₂	H	H	
21	CN	H	H	
22	CH ₃ S	H	H	
23	OCH ₃	H	H	231-234°
24	Cl	H	Br	284-285°
25	H	H	NO ₂	195-198°

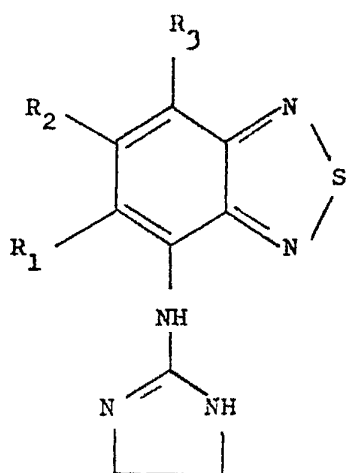
Los compuestos mencionados en los Ejemplos 1-4 y 6 pueden producirse usando el procedimiento mencionado en el Ejemplo 5.



NOTA.-

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar, que el invento corresponde a una solicitud de patente, presentada en Suiza, bajo el número 6865/72, de fecha de 9 de mayo de 1.972, 10 acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE 2,1,3-BENZOTIADIAZOL; caracterizándose por lo siguiente: 15

1ª.- Procedimiento para la producción de derivados de 2,1,3-benzotiadiazol de fórmula :



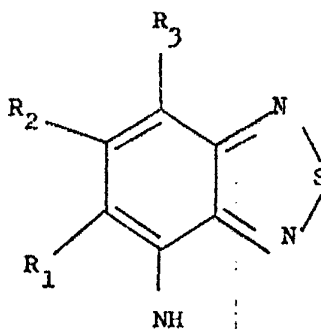
I

30 en donde cada una de R₁, R₂ y R₃, independientemente, es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano,

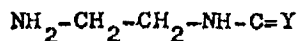
MA

hidroxi o alquiltio, cada uno de los grupos alquilo de los mismos conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se somete un compuesto de fórmula V,

5



10



15

en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, e Y es oxígeno o azufre, a un cierre de anillo, preferiblemente en un disolvente orgánico inerte, preferiblemente a temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo.

20

2.- Procedimiento para la producción de derivados de 2,1,3-benzotriazol; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 29 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 ENE. 1977

WANDER A.G.
GÓMEZ ACEBO Y MOJER
E. p. Firmados L. Gómez Fernández